Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий

Юлия Петровна Скирденко, Николай Анатольевич Николаев*

Омский государственный медицинский университет. Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

Цель. Оценить приверженность к лечению, мутации системы гемостаза и пищевые предпочтения в качестве предикторов выбора оптимальной антикоагулянтной терапии больных фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. У 142 больных ФП количественно оценили приверженность к лечению, полиморфность генов *CYP2C9* и *VKORC1* и структуру пищевых предпочтений.

Результаты. Среди больных ФП преобладают лица с недостаточной приверженностью к лечению, при этом ведущим неблагоприятным фактором являлась низкая приверженность к медицинскому сопровождению, с которой непосредственно связана частота осложнений и неэффективности антикоагулянтной терапии. Выявленная в исследуемой выборке очень высокая распространенность мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1* (более 2,3 на 1 респондента), делает нерациональным скрининговое фармакогенетическое тестирование, и для Омского региона является самостоятельным фактором риска. Употребление населением пищевых продуктов, способных влиять на антикоагулянтную терапию варфарином, не имеет выраженных региональных особенностей, и значимо не различается у респондентов без ФП и с ФП (99,2±41,9 против 100,8±38,6 балл; p=0,82), а у последних – как принимающих, так и не принимающих варфарин (85,4±47,0 против 107,3±42,1 балл; p=0,9).

Заключение. Индивидуализированный выбор антикоагулянта у больных ФП рационально основывать на структурированной количественной оценке приверженности к лечению. При выявленной низкой приверженности к лечению и выборе в качестве антикоагулянта варфарина безопасность его применения должна быть подтверждена исследованием фармакогенетического статуса и/или пищевых предпочтений пациента.

Ключевые слова: варфарин, прямые оральные антикоагулянты, приверженность, *CYP2C9*, *VKORC1*, пищевые предпочтения.

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):58-64. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64

New Approaches to Individualized Choice of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

Julia P. Skirdenko, Nikolay A. Nikolayev*

Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

Aim. To evaluate adherence to treatment, mutations of the hemostatic system and food preferences as predictors of choice of optimal anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation (AF).

Material and methods. 142 patients with AF were quantitatively evaluated in terms of their adherence to treatment, polymorphism of genes *CYP2C9* and *VKORC1* and the structure of food preferences.

Results. Persons with insufficient adherence to treatment prevailed among AF patients, at that the leading negative factor was the low adherence to medical support, which directly related with the frequency of complications and ineffectiveness of anticoagulant therapy. The very high prevalence of gene mutations *CYP2C9* and *VKORC1* (more than 2.3 per 1 respondent) was detected in the study sample, which makes screening pharmacogenetic testing ineffective and is an independent risk factor for the Omsk region. Consumption by the population of food products that can affect anticoagulant therapy with warfarin does not have special regional characteristics and does not differ significantly among respondents both without AF and with AF (99.2±41.9 vs 100.8±38.6 points; p=0.82) as well as among patients with AF both taking and not taking warfarin (85.4±47.0 vs 107.3±42.1 points, p=0.9).

Conclusion. Individualized choice of anticoagulant in patients with AF should be based on a structured quantitative assessment of adherence to treatment. In low adherence to treatment and choice of warfarin as an anticoagulant, its safety should be confirmed by the assessment of pharmacogenetic status and/or dietary preferences of the patient.

Keywords: warfarin, direct oral anticoagulants, adherence, *CYP2C9*, *VKORC1*, food preferences.

For citation: Skirdenko J.P., Nikolay A. Nikolayev N.A. New Approaches to Individualized Choice of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):58-64. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): niknik.67@mail.ru

Для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий (ФП) некламанного генеза рекомендовано применение варфарина или прямых оральных антикоагулянтов [1]. Варфарин в клинической практике используют в течение многих десятилетий, однако непредсказуемость его фармакокинетики, фармакодинамики и широкий спектр опасных взаимодействий требует тщательного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО). При этом на фоне лечения варфарином у 12% пациентов развиваются нежелательные эффекты [2].

Received / Поступила: 05.01.2018
Accepted / Принята в печать: 22.01.2018

Геморрагические осложнения терапии варфарином часто возникают в результате пищевых и лекарственных взаимодействий, неадекватном режиме приема и дозирования, а также могут быть связаны с мутациями генов, участвующих в метаболизме варфарина. В результате надежные способы предотвращения геморрагических осложнений пока отсутствуют, а качественный контроль за степенью гипокоагуляции осуществим лишь при условии высокого комплайенса. Однако приверженность получающих антикоагулянты больных ФП к лекарственной терапии изучена слабо, а в отношении приверженности к медицинскому сопровождению и модификации образа жизни исследования отсутствуют.

Поскольку многочисленные лекарственные взаимодействия варфарина крайне затрудняют коррекцию сопутствующей терапии, а регулярный контроль МНО требует от пациента систематического посещения лаборатории и врача, необходимым условием для обеспечения профилактики осложнений терапии варфарином является высокая приверженность пациента медицинскому сопровождению. Мерой профилактики чрезмерной или недостаточной гипокоагуляции также является соблюдение диеты, при этом требуется равномерное употребление продуктов, содержащих природный витамин К – филлохинон, либо его антагонисты. Неконтролируемое потребление продуктов, содержащих большое количество филлохинона, может уменьшать антикоагулянтный эффект варфарина, тогда как резкое снижение потребления, напротив, способно усиливать действие препаратов [3]. Описаны пищевые взаимодействия варфарина с такими продуктами как чеснок, зеленый чай, грейпфрут, виноград, клюква и др., употребление которых при приеме варфарина нежелательно. В то же время информированность врачебного сообщества о такой роли алиментарных факторов в терапии ингибиторами витамин-К-редуктазы крайне низка [4, 5]. Как следствие – уровень контроля над рационами питания пациентов, принимающих варфарин, оставляет желать много лучшего.

Непредсказуемость концентрации варфарина связанная с мутациями генов *CYP2C9* и *VKORC1*, обеспечивающая до 50% вариабельности дозы варфарина у лиц европейского происхождения, также потенциально опасна. У носителей «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9* риск кровотечений из-за чрезмерной гипокоагуляции возрастает более чем в 3 раза. Наличие аллеля *CYP2C9*2* сопровождается приблизительно 12% остаточной ферментативной активностью, наличие аллеля *CYP2C9*3* приводит к 5% остаточной активности [6], а следовательно, и к соответствующему уменьшению скорости биотрансформации ряда ксенобиотиков и повышению их пиковой концентрации. В целом принимаемые лекарственные средства и пищевые продукты могут объяснить до 20% изменчивости дозы варфарина [7]. При этом исследования распространенности мутаций *CYP2C9*, а также крайне важные исследования по влиянию на активность варфарина *VKORC1*, в России немногочисленны. У славян Ставрополья носительство *CYP2C9*2* составило 25,4%, у армян Ставрополья – 23,7%. Аллель *CYP2C9*3* был выявлен у представителей армян в 29%, и у славян – в 12,7% случаев. В европейской части страны (г. Санкт-Петербург) частота встречаемости аллеля *CYP2C9*2* составила 11,11%, а *CYP2C9*3* – 6,32% [8]. Распространенность полиморфизма генов *VKORC1* и *CYP2C9* в сибирской популяции, в частности – в Омской области, имеющей свои этнические и исторические особенности формирования, а также высокое количество «монголоидных» генов, до настоящего времени не оценивалась.

Совместное же воздействие нескольких из перечисленных факторов может являться еще более опасным. Изложенное подтолкнуло авторов к анализу основных факторов риска применения варфарина у больных ФП в реальной практике, и разработке на основе полученного материала решений, позволяющих минимизировать такие риски в условиях реальной врачебной практики.

Цель исследования: оценить приверженность к лечению, мутации системы гемостаза и пищевые предпочтения в качестве предикторов выбора оптимальной антикоагулянтной терапии больных фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

В открытом когортном исследовании были сформированы три исследовательских поперечных выборки: оценки приверженности к лечению (n=142), оценки мутаций системы гемостаза (n=82) и оценки пищевых предпочтений (n=196). В выборки оценки приверженности к лечению и мутаций системы гемостаза включали лиц мужского и женского пола с установленным диагнозом ФП. В выборку оценки пищевых предпочтений включали лиц мужского и женского пола, как с установленным диагнозом ФП (основная подвыборка), так и с отсутствием ФП (сравнительная подвыборка). Из выборок поперечного исследования была сформирована выборка проспективного наблюдения (n=109) респондентов 35-85 лет (средний возраст 66,4±9,4 лет). Необходимый объем каждой выборки рассчитывали по R. Lehr.

Наблюдение за больными осуществляли в условиях специализированного кардиологического стационара, с выполнением объема исследований по ОСТ 91500.11.0002-2002. Исследование одобрено

Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ (Протокол № 81 от 12 ноября 2016 г.).

Количественную оценку приверженности к лечению выполняли с помощью авторского опросника КОП-25 [9], включающего 25 вопросов с 6-ю вариантами ответов. Ответ на каждый вопрос оценивали в баллах, которые затем суммировали, и рассчитывали показатели приверженности к лекарственной терапии и медицинскому сопровождению. Полиморфизм генов *CYP2C9* и *VKORC1* выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определяли носительство полиморфных аллелей *rs1799853 (Arg144Cys, CYP2C9*2)* и *rs1057910 (Iie359Leu; CYP2C9*3)* гена *CYP2C9*; *rs9934438 (C+1173T)* и *rs9923231 (G+3673A)* гена *VKORC1*. Исследование материала выполняли на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава РФ. Клинически значимые пищевые предпочтения изучали с помощью авторского опросника «СКОПА» (Программа для ЭВМ, № 2017615773, РФ).

В проспективной части исследования осложнения и неэффективность терапии оценивали не ранее, чем через 6 мес от момента включения в исследование. В качестве осложнений терапии учитывали геморрагии любой локализации и интенсивности, развившиеся в период приема антикоагулянта. В качестве маркера неэффективности терапии антикоагулянтом были приняты тромбоэмболические осложнения.

При статистической обработке уровнем значимости устанавливали вероятность α менее 0,05. Во всех случаях при возможности параметрического исследования применяли t-критерий Student, если поставленные задачи не могли быть им решены, применяли непараметрический анализ, при этом в каждом конкретном случае предпочтение отдавалось наиболее чувствительному критерию. Примененные статистические методы включали процедуры параметрической (Student's t-test) и непараметрической (Mann-Whitney, Pearson, Wald-Wolfowitz, Kolmogorov-Smirnov) статистики. Во всех случаях предпочтение отдавали наиболее чувствительному критерию. Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированных программных пакетах Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

В целом по выборке продемонстрировано следующее распределение по уровню приверженности (табл. 1).

В анализируемой выборке респонденты старше 65 лет по всем исследуемым параметрам демонстрировали более высокий уровень приверженности, чем 65 лет и моложе, при этом различия по критерию приверженности к лекарственной терапии были статистически значимыми (табл. 2).

При учете пола оказалось, что у женщин уровень приверженности к лечению был равномерно высоким во всех возрастных группах, а мужчины демонстрировали заметную тенденцию к росту приверженности лишь с увеличением возраста. В целом в исследовании по всем параметрам уровни приверженности у женщин оказались значимо выше, чем у мужчин (табл. 3).

Вне зависимости от пола приверженность к лекарственной терапии при пароксизмальной форме ФП оказалась выше, чем при постоянной (Kolmogorov-Smirnov, $p<0,05$). Наличие персистирующей формы ФП у мужчин сопровождалось высокой приверженностью к медицинскому сопровождению (Pearson χ^2, $p<0,05$). Увеличение тяжести симптомов ФП у муж-

Table 1. Distribution of respondents by the level of adherence
Таблица 1. Распределение респондентов по уровню приверженности

Виды приверженности	Приверженность к лечению, доля в %		
	<25%	25–50%	>50%
К лекарственной терапии	-	23,2	76,8
К медицинскому сопровождению	2	20,4	77,6
К модификации образа жизни	2,8	30,3	66,9

Table 2. Adherence for treatment, depending on the age of the respondents
Таблица 2. Приверженность к лечению в зависимости от возраста респондентов

Критерий	Виды приверженности			
	МС	МОЖ	ЛТ	ИП
Возраст до 64 лет (n=55)	62,0±19,27	55,4±20,73	63,6[1]±19,30	58,8±18,48
Возраст 65 лет и старше (n=87)	67,3±18,64	60,4±17,09	68,3±18,90	64,2±16,58

[1]Wald-Wolfowitz, p<0,05

МС – медицинское сопровождение, МОЖ – модификация образа жизни, ЛТ – лекарственная терапия, ИП – интегральная приверженность к лечению

Table 3. Adherence to treatment according to gender of respondents
Таблица 3. Приверженность к лечению в зависимости от пола респондентов

Респонденты	Виды приверженности		
	МС	МОЖ	ЛТ
Мужчины (n=68)	60,92[1]±18,77	53,36[1]±19,22	60,1[1]±18,46
Женщины (n=69)	69,44±18,38	63,41±16,81	72,72±17,78

[1]Student's t-test, p<0,05
МС – медицинское сопровождение, МОЖ – модификация образа жизни, ЛТ – лекарственная терапия

Table 4. Adherence to treatment, depending on the number of concomitant diseases
Таблица 4. Приверженность к лечению в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

Критерии	Виды приверженности			
	МС	МОЖ	ЛТ	ИП
1-3 заболевания, (n=101)	64,7[1]±7,96	56,1±18,25	65,5±18,43	60,7±16,73
4-6 заболеваний, (n=41)	66,5±1,54	64,1±18,69	68,9±20,80	65,7±18,92

[1]1-3 заболевания / 4-6 заболеваний, Student's t-test, p<0,05
МС – медицинское сопровождение, МОЖ – модификация образа жизни, ЛТ – лекарственная терапия, ИП – интегральная приверженность к лечению

Table 5. The prevalence of the polymorphic alleles *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3*
Таблица 5. Распространенность полиморфных аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*

Аллель гена		Распространенность мутаций в выборке, n (%)
*CYP2C9*2*	нормальная гомозигота Arg/Arg	65 (79,3%)
	гетерозигота Arg/Cys	17 (20,7%)
*CYP2C9*3*	нормальная гомозигота Ile/Ile	72 (87,8%)
	гетерозигота Ile/Leu	10 (12,2%)

чин сопровождалось статистически значимым снижением приверженности (Wald-Wolfowitz, p<0,05), в то время как женщины демонстрировали рост приверженности по критериям модификации образа жизни и лекарственной терапии (Wald-Wolfowitz, p<0,05). Полиморбидные респонденты демонстрировали более высокую приверженность к модификации образа жизни, но более низкую приверженность к лекарственной терапии (табл. 4).

Учет кратности приема препаратов показал статистически значимое снижение приверженности к медицинскому сопровождению в выборке при трех- и более кратном приеме лекарств (Wald-Wolfowitz, p<0,05). При этом мужчины, принимавшие ПОАК, оказались более привержены к лекарственной терапии, чем принимавшие варфарин (Wald-Wolfowitz, p<0,05), тогда как у женщин такие различия отсутствовали.

Каждый пятый респондент демонстрировал недостаточную приверженность к медицинскому сопровождению, что определяет риск высокого риска осложнений терапии варфарином. Еще 34,1% респондентов проявили недостаточную приверженность к модификации образа жизни, а это априори означает их неготовность к выполнению врачебных рекомендаций по соблюдению диеты на фоне терапии варфарином.

При анализе частоты носительства полиморфных аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9* у участников исследования установлено, что их распространенность имеет ряд особенностей. Встречаемость полиморфного аллеля *CYP2C9*2* составила 20,7%, аллеля *CYP2C9*3* – 12,2%. Суммарно мутации гена *CYP2C9* обнаружены у 32,9% (табл. 5).

Частота встречаемости полиморфизма гена *CYP2C9* в изучаемой выборке Омского региона оказалась значимо большей, чем в азиатской популяции (Pirson, χ^2<0,05) и европейской части России (Санкт-Петербург) (Pirson, χ^2<0,05). Анализ гендерных различий позволил выявить, что *CYP2C9*3* встречается чаще у мужчин, чем у женщинам (15,4% против 9,3%, соответственно; Pirson, χ^2<0,05), что необходимо учитывать при выборе антикоагулянтой терапии.

Распространенность полиморфных аллелей гена *VKORC1* (совместное или изолированное *C+1173T* и *G+3673A*) составила 66,7% у мужчин и 69,7% у женщин, в целом по выборке – 68,3%. Мутантный аллель *1173* встречался у 62,1% обследуемых (64,1% мужчин и 60,5% женщин). Аллель *1173* в гетерозиготной форме (*C/T*) был обнаружен у 56,4% мужчин и у 53,5% женщин, а в целом – у 54,8% обследуемых. Мутантная гомозиготная форма аллеля *1173* (*T/T*) встречалась у 7,3% больных (7,7% мужчин и 6,9% женщин).

Полиморфизм аллеля *3673* был обнаружен у 64,1% мужчин и у 65,1% женщин (в целом по вы-

Table 6. Features of the use of products affecting the activity of warfarin, depending on sex, age and the presence of atrial fibrillation

Таблица 6. Особенности употребления продуктов, влияющих на активность варфарина, в зависимости от пола, возраста и наличия ФП

Подвыборки	Продукты (баллы)		
	повышающие активность варфарина	понижающие активность варфарина	влияющие на активность варфарина
Мужчины	32,3±16,4	64,4±23,6	89,2±38,4[1]
Женщины	38,3±17,2	56,9±24,5	102,7±36,6
Респонденты до 64 лет	37,0±18,1	60,8±23,8	97,8±38,6
Респонденты 65 лет и старше	36,0±18,5	64,1±26,4	100,2±41,6
Респонденты с ФП	34,9±18,3	59,3±25,9	94,3±40,8
Респонденты без ФП	29,7±13,1	63,4±23,78	100,7±38,6

[1]Мужчины/Женщины: Mann-Whitney, p=0,0169, z=-2,38

Данные представлены в виде M±SD

ФП – фибрилляция предсердий

борке – у 64,6%). Аллель *3673* в гетерозиготной форме (*G/A*) обнаружен у 50% больных ФП (48,7% мужчин и 51,2% женщин). Гомозиготная форма аллеля *3673* (*A/A*) в целом встречалась у 14,6% обследуемых (15,4% мужчин и 13,9% женщин). Выявленные мутации указанных аллелей гена *VCORC1* в разной степени повышают активность филлохинон-эпоксидредуктазы и могут стать причиной развития геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином.

Для оценки роли пищевых предпочтений в безопасности и эффективности варфаринотерапии в рамках исследования было сформировано отдельное направление, в котором учитывали объем и кратность употребления пищевых продуктов, повышающих и ингибирующих активность варфарина. В частности, выявляли различия в питании больных ФП, нуждающихся и не нуждающихся в коррекции диеты, роль приверженности к модификации образа жизни в коррекции диеты, а так же вклад нарушений рекомендаций по соблюдению диеты в развитие осложнений. Помимо Омска исследование проводили в удаленных от него регионах (Калининград, Прокопьевск, Петропавловск, Северо-Курильск).

При анализе рационов питания у респондентов с ФП (99,2±41,9 балл) и без ФП (100,8±38,6 балл) различия отсутствовали (Wald-Wolfowitz; p=0,82). Анализ частоты употребления продуктов, повышающих (37,0±19,5 балл против 37,3±17,98 балл; p=0,16; Wald-Wolfowitz) и понижающих активность варфарина (62,2±26,3 балл против 63,4±23,8 балл; p=0,95; Wald-Wolfowitz), у респондентов с ФП и без ФП Омского региона не показал статистически значимых различий. Схожая картина получена и по другим регионам. Таким образом, не было выявлено статистически значимых отличий в диете у пациентов с ФП и без ФП. Отсутствовали они и с учетом возраста и пола (табл. 6).

При анализе рационов питания больных ФП, принимающих и не принимающих варфарин в Омской выборке, оказалось, что их питание не отличается (85,4±47,0 балл против 107,3±42,1 балл, p=0,9; Wald-Wolfowitz). В группе продуктов, повышающих (26,1±21,4 балл против 35,3±18,5 балл, p=0,9, Wald-Wolfowitz) и понижающих активность варфарина (59,25±28,24 балл против 71,9±21,8 балл, p=0,9; Wald-Wolfowitz), была отмечена тенденция к уменьшению количества баллов риска у пациентов, принимающих варфарин. Полученный результат, выглядящий угрожающе с учетом доказанных пищевых взаимодействий варфарина, может быть вызван низкой приверженностью к модификации образа жизни, неинформированностью респондентов, отсутствием у респондентов осознания важности модификации диеты и недостаточной настойчивостью врача в отношении соблюдения диеты.

Учитывая, что исследование выполнялось в условиях реальной медицинской практики, не все пациенты получали адекватную современным взглядам антитромботическую терапию. Так 62 респондентам был назначен варфарин, 27 – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), остальные получали антиагреганты, либо вообще не получали антитромботической терапии. В проспективной части исследования было зарегистрировано 35 случаев (18 женщин, 17 мужчин) геморрагических осложнений, и 9 случаев (3 женщины, 6 мужчины) тромбоэмболических осложнений, 3 из которых стали летальными. При изучении

Table 7. Adherence of respondents depending on the presence of complications of anticoagulant therapy
Таблица 7. Приверженность у респондентов в зависимости от наличия осложнений антикоагулянтной терапии

Критерий	Показатели приверженности		
	МС	МОЖ	ЛТ
С осложнениями в исходе	59,9[1]±20,16	56,1±19,52	64,7±20,14
Без осложнений в исходе	68,4±19,36	62,1±18,64	68,9±19,61

[1]Mann-Whitney, Z, p=0,036
МС – медицинское сопровождение, МОЖ – модификация образа жизни, ЛТ – лекарственная терапия

частоты развития осложнений и их связи с оцениваемыми предикторами риска выявлено, что низкая приверженность является ведущей причиной, определяющей развитие осложнений антикоагулянтной терапии варфарином. При недостаточном уровне приверженности к медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и лекарственной терапии осложнения встречались значимо чаще (p<0,05; Pearson), а уровень приверженности в группе без осложнений был статистически значимо выше (табл. 7).

У респондентов, в большом объеме употреблявших продукты, понижающие активность варфарина, значимо меньше отмечалось (33,3% против 42,9%) количество случаев осложнений терапии варфарином, чем при умеренном их употреблении (p<0,05; Pearson), что объясняется снижением доли геморрагических осложнений в общем количестве осложнений у таких больных. При этом у респондентов, употреблявших значительное количество продуктов, понижающих активность варфарина, регистрировалось значимо большее количество тромбоэмболических осложнений (4,8% против 11,1%, p<0,05; Pearson). Полученные данные демонстрируют важность приверженности к модификации образа жизни и пищевого поведения в терапии варфарином.

Выявленный у участников исследования полиморфизм генов системы гемостаза подтвердил закономерную связь его распространенности в выборке с геморрагическими и тромбоэмболическими исходами. Ограниченный объем выборки определялся содержанием решаемой задачи – выявлением главенствующей роли приверженности (прежде всего, к медицинскому сопровождению, т.е. – готовности к регулярному контролю МНО) даже на фоне наличия генетически обусловленных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики варфарина. Геморрагических осложнений у гетерозигот гена *CYP2C9, C+1173T, G+3673A* гена *VKORC1* было значимо больше, чем у нормальных гомозигот, а у гетерозигот *G+3730A* гена *VKORC1* тромбоэмболических осложнений меньше, чем у полиморфных гомозигот (7,1% против 33,3%, p<0,05, Pearson). Однако сам факт наличия полиморфизма того или иного гена не являлся самостоятельным фактором осложнений или неэффективности терапии, для реализации которых необходимо дополнительное условие – недостаточная приверженность.

Выполненный комплексный анализ особенностей приверженности к лечению, клинически значимых пищевых предпочтений и мутаций системы гемостаза позволил выделить предикторы риска осложнений пероральной антикоагулянтной терапии и обосновать подходы к следующему индивидуализированному выбору антикоагулянтов у больных ФП.

Авторы полагают, что перед назначением антикоагулянта следует количественно оценить приверженность к лечению. При достаточной приверженности к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни больному ФП может быть назначен любой антикоагулянт (варфарин, либо ПОАК). Больные ФП с недостаточной приверженностью к лекарственной терапии – наиболее неоднозначная группа больных, поскольку назначение ПОАК при недостаточной приверженности к лекарственной терапии, учитывая короткий период полувыведения препаратов данной группы, повышает риск неэффективности терапии. В свою очередь на фоне приема варфарина отмечена тенденция к снижению и без того низкой приверженности к лекарственной терапии у мужчин. Таким образом при назначении варфарина мужчинам рационально использовать доступные методы повышения приверженности. Больным ФП с недостаточной приверженностью к медицинскому сопровождению следует воздержаться от варфарина, или выполнить фармакогенетическое исследование мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1*. При отсутствии клинически значимых мутаций таким больным могут быть назначены любые антикоагулянты, при наличии таких мутаций препаратами первого выбора являются ПОАК. У больных ФП с недостаточной приверженностью к модификации образа жизни следует воздержаться от приема варфарина, или оценить клинически значимые пищевые предпочтения. При выявлении в их рационах пищевых продуктов с потенциально опасными взаимодействиями с варфарином таким больным в качестве антикоагулянтов первого выбора следует назначать ПОАК. При отсутствии этих продуктов, или их

наличии в незначительном количестве таким больным может быть назначен любой из применяемых антикоагулянтов.

Таким образом у больных ФП с высокой частотой и комбинированным сочетанием выявленных предикторов риска антикоагулянтной терапии, включая недостаточную приверженность к лечению, значительную распространенность мутаций системы гемостаза и неготовность модифицировать пищевые предпочтения, скорее всего, будет правильным индивидуализировать подход к выбору антикоагулянта. Последовательная оценка указанных предикторов позволит минимизировать риски и повысить эффективность антикоагулянтной терапии у больных ФП. Результатом расширения проспективных исследований должна стать разработка унифицированного алгоритма оптимизации курации таких пациентов в условиях реальной медицинской практики.

Заключение

Среди участников исследования высока доля больных ФП с недостаточной приверженностью к лечению, маркерами которой являются мужской пол, постоянная форма фибрилляции предсердий и возраст младше 65 лет. Частота осложнений и неэффективности антикоагулянтной терапии у этих больных тесно связана с недостаточной приверженностью к лечению, в структуре которой ведущим неблагоприятным фактором является низкая приверженность именно к медицинскому сопровождению.

В исследуемой выборке у больных ФП выявлена очень высокая (более 2,3 мутаций на 1 респондента) распространенность мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1*, что является самостоятельным фактором риска, который необходимо учитывать при назначении антикоагулянтной терапии.

Употребление пищевых продуктов, способных влиять на антикоагулянтную терапию варфарином, не имеет выраженных региональных особенностей, и значимо не различается у респондентов без ФП и с ФП, а у последних – как у принимающих, так и не принимающих варфарин. Независимо от региональной специфики и вида антикоагулянтной терапии женщины с ФП, несмотря на более высокую приверженность к лечению, модифицируют диету значимо хуже мужчин. У больных ФП, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, в рационе которых преобладают продукты, понижающие активность варфарина, тромбоэмболические осложнения встречаются значимо чаще.

Вероятно, индивидуализированный выбор антикоагулянта у больных ФП рационально основывать на структурированной количественной оценке приверженности к лечению. При выявленной низкой приверженности к лечению и выборе варфарина в качестве антикоагулянта, безопасность его применения рационально подтвердить исследованием фармакогенетического статуса и (или) пищевых предпочтений пациента.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical recommendations, 2017. Available at: https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf. Checked by 01/22/2018 (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации, 2017. Доступно на: https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf. Проверено 22.01.2018].
2. Poopak B, Rabieipoor S, Safari N, et al. Identification of *CYP2C9* and *VKORC1* polymorphisms in Iranian patients who are under warfarin therapy. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2015;9(4):185-92.
3. Tatsumi A., Kadobayashi M., Iwakawa S. Effect of Ethanol on the Binding of Warfarin Enantiomers to Human Serum Albumin. Biol Pharm Bull. 2007;30(4):826-9. doi: 10.1248/bpb.30.826.
4. Mellen CK, Ford M, Rindone JP. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(1): 139-142. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03674.x.
5. Al-Arifi MN, Wajid S, Al-Manie NK, et al..Evaluation of knowledge of Health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. Pak J Med Sci. 2016 Jan-Feb; 32(1): 229-233. doi: 10.12669/pjms.321.8902.
6. Militaru FC, Vesa SC, Pop TR, Buzoianu AD. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. Med Life. 2015;8(2):171-5.
7. Fung E, Patsopoulos NA, Belknap SM, et al. Effect of genetic variants, especially *CYP2C9* and *VKORC1*, on the pharmacology of warfarin. Thromb Hemost. 2012; 38(8): 893-904. doi: 10.1055/s-0032-1328891.
8. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E., et al. *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* allele variants of *CYP2C9* cytochrome gene in St. Petersburg population, and their clinical role in warfarin anticoagulant therapy. Russian Journal of Cardiology. 2004;(6):47-50. (In Russ.) [Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и соавт. Аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена цитохрома *CYP2C9* в популяции Санкт-петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. Российский Кардиологический Журнал. 2004;6:47-50]. doi: 10.15829/1560-4071-2004-6-47-50.
9. Nikolaev N.A. Guide to Clinical Studies of Internal Diseases: A Scientific Monograph. Moscow: Izdatel'skij dom Akademii Estestvoznanija; 2015. (In Russ.) [Николаев Н.А. Руководство по клиническим исследованиям внутренних болезней: научная монография. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2015].

About the Authors:
Julia P. Skirdenko *– MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University*
Nikolay A. Nikolayev *– MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University*

Сведения об авторах:
Скирденко Юлия Петровна *– ассистент, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, ОмГМУ*
Николаев Николай Анатольевич *– д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, ОмГМУ*